



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/565, 31/57, 31/575, 35/74</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/25624</p> <p>(43) 国際公開日 1998年6月18日(18.06.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03606</p> <p>(22) 国際出願日 1996年12月10日(10.12.96)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 西山謙一(NISHIYAMA, Kenichi)[JP/JP] 〒464 愛知県名古屋市中種区月見坂町1丁目9番9号 シャトー月見坂4A Aichi, (JP)</p> <p>(71) 出願人 ; および</p> <p>(72) 発明者 山元啓子(YAMAMOTO, Keiko)[JP/JP] 〒151 東京都渋谷区代々木5丁目35番12号 代々木パークホームズ203 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 小原二郎(OHARA, Jiro) 〒151 東京都渋谷区代々木2丁目23番1-1144号 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AT, AU, BG, BR, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, IL, JP, KR, MK, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SK, TR, UA, US, VN.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: REMEDY FOR AXILLARY OSMIDROSIS CONTAINING ADRENOCORTICOSTEROIDAL PREPARATION</p> <p>(54)発明の名称 副腎皮質ステロイド剤を含むワキガ治療薬</p> <p>(57) Abstract A remedy for axillary osmidrosis which contains, per gram of the base, an effective amount of an adrenocorticosteroid and from 1 to 10 % by weight of an extract of lactic acid fermentation. This extract comprises metabolites of lactic acid bacteria and components constituting the cells thereof. Since the secretion of bad-smelling steroids per se causing axillary osmidrosis is inhibited thereby, the remetabolism and formation of these steroidal compounds by axillary osmidrosis bacteria are cleared away. In addition, there is little fear of the side effects of the adrenocorticosteroid employed therefor.</p>		

(57) 要約

基剤 1 g に対して有効量の副腎皮質ステロイドと 1 ~ 10 重量%の範囲の乳酸
 醗酵による生成抽出物とを含むことを特徴とするワキが治療薬。前記乳酸醗酵に
 による生成抽出物は、乳酸菌の代謝生成物と乳酸菌の菌体構成成分とを合わせて有
 する。ワキが臭の発生原因である臭気性ステロイドの分泌自体が抑止されること
 により、ワキが細菌によるかゝるステロイド化合物の再代謝・発生が完全になく
 なり、かつそのために用いられる副腎皮質ステロイドによる副作用を生じるおそ
 れがほとんどない。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GB	英国	LV	ラトヴィア	TD	チャド
AU	オーストラリア	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GD	グレンダ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BG	ブルガリア	GU	グアム	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BJ	ベナン	HT	ハイチ	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MW	モザンビーク	US	米国
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CA	カナダ	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CC	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	NL	オランダ	YW	ウガンダ
CG	コンゴ共和国	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CH	スイス	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CI	コートジボワール	KG	キルギス	PT	ポルトガル		
CM	カメルーン	KR	韓国	RO	ルーマニア		
CN	中国	KZ	カザフスタン	RU	ロシア		
CU	キューバ	LC	セント・ルシア	SD	スーダン		
CY	キプロス	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
DE	ドイツ	LR	リベリア	SI	スロベニア		
DK	デンマーク	LS	レソト	SK	スロバキア		
EE	エストニア			SL	シエラレオネ		
ES	スペイン						

明 細 書

副腎皮質ステロイド剤を含むワキガ治療薬

技術分野

本発明は副腎皮質ステロイド剤を用いたワキガ治療薬に係り、特に前記ステロイド剤に対して乳酸醗酵による生成抽出物を組合せて用いるワキガ治療薬に関する。

背景技術

これまでワキガ症の対策あるいは治療法としては、消臭剤による臭気の消失、制汗剤等による細菌繁殖環境の抑制、抗生物質および殺菌剤等の抗細菌物質による細菌の活動抑止および殺菌等数多くの試みがなされてきた。

ワキガ症に関連するアポクリン腺等の上皮ステロイド分泌組織は、コレステロール、性ホルモン等の多様のステロイド化合物を代謝および分泌している。

ワキガ臭はこれらの中のある種のステロイド化合物が、わきの下上皮で定着して繁殖している細菌叢によって代謝、産生されて生じる臭気性ステロイド化合物： 5α -androst-16-en-3-on(5α -A) によるものである。しかし、この化合物自体はワキガの分泌組織からの分泌液からは検出されておらず、一般的学説によれば、分泌組織内で代謝産出された C_{19} ステロイド化合物がわきの下に定着している細菌によって再代謝されて産生されるものとされている。

上皮に定着している細菌のうちプロピオニバクテリウム、コリネフォルムバクテリウムの多くとブドウ球菌の一部にステロイド代謝機能を有する菌種が存在する。

従来のワキガ症の対策は主として抗生物質等をわきの下へ塗布し、わきの下上皮に定着している細菌を除去することによって臭気性ステロイドの産生を抑えることによって行われている。しかし、それらの効果は一時的なものにすぎず、ワ

キガ症は現状では外科的処置でしか根絶できない。

本発明者等は、外科的な処置によらずにワキガを迅速に根絶させることのできる治療薬の発見を課題として研究した結果、副腎皮質ステロイドおよび補助剤としての抗細菌物質の組合せがワキガの治療薬として有効であることを発見して既に提案している（特開平3-66608号）。

副腎皮質ステロイド剤は従来ワキガ治療には全く用いられたことがない。したがってそのワキガ臭に対する具体的な薬理作用は必ずしも明らかではないが、プロピオニバクテリアが副腎皮質ステロイドに感受性を有すること、そして特に副腎皮質ステロイドの持つ生理作用のひとつである生体組織のステロイド合成・分泌を抑制する作用によって、わきの下上皮分泌組織からの臭気性ステロイド原因物質の分泌が抑制されることによるものと考えられる。

副腎皮質ステロイド剤によるワキガ症の治療効果は極めて顕著かつ迅速であり、当初の臨床実験によれば、症状にもよるが、約2mg以下の有効量を数回塗布することにより極めて効果的に治癒することが判明していた。しかしステロイド剤自体は連用による副作用の影響が懸念されるものであり、高濃度で極力短期間に用いることが望ましい。しかし、体質、症状等により投与回数が増大する場合には湿疹、びらん、苔癬様変化の副作用等を生じ、かつ感染症を併発する場合もあるのでその投与量には限界があった。

発明の開示

本発明者等は乳酸醗酵によって得られる乳酸菌の代謝生成物が皮膚に対して収斂ないしは修復作用を有すると共に細菌に対する静菌ないしは殺菌作用を示すことに着目して種々実験を重ね、ワキガに対して特異な治療効果を示す副腎皮質ステロイドに対して乳酸醗酵によって得られる特定の生成抽出物を併用することにより前副腎皮質ステロイドによる副作用が実質的に抑止されることを発見した。

すなわち、本発明によれば基剤（1g）に対し有効量の副腎皮質ステロイドと1～10重量%の範囲の乳酸醗酵による生成抽出物とを含むことを特徴とするワ

キガ治療薬が提供される。

発明を実施するための最良の形態

副腎皮質ステロイドは基剤に対して約100ppmの濃度でも既にワキガの原因であるプロピオニバクテリアに対し有意な効果を示すが、実際のワキガ治療薬としては最低300ppmの濃度で用いることが好ましく、一方約30,000ppm(30mg/g)以上の濃度で投与しても効果はそれ以上増大しない。

本発明において用いる副腎皮質ステロイド剤としては、たとえばプレドニゾン、コーチゾン、コーチゾール、ハイドロコーチゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、メチルプレドニゾン、トリアムシノロン、デキサメサゾン、パラメサゾン、ベータメサゾンおよびベクロメサゾン等一般に知られている副腎皮質ステロイド剤の多くが同様な効果を示す。

一方、このような副腎皮質ステロイドによる副作用は前記乳酸醗酵による生成抽出物によって著しく抑制される。その理由は必ずしも明らかではないが、前記生成抽出物が副腎皮質ステロイドの副作用として引起こされる皮膚の前記障害の発生を防止すると共に皮膚の傷や変化を正常に回復させて感染症への誘発を抑止するためと考えられる。

前記生成抽出物は基剤に対して1重量%ないし10重量%の範囲で用いられる。1重量%ですでに所期の効果が認められ、これは濃度と共に増大するが、10重量%を越えると皮膚に対する刺戟感が強くなって実際の治療に支障を生じる。

本発明において用いられる乳酸醗酵による生成抽出物としては乳酸醗酵によって得られる生成抽出物、とくに乳酸醗酵液を加熱殺菌してメンブランフィルタ等により濾過して得られた精製乳酸液と、濾滓としての乳酸菌体を磨砕することによって得られる菌体の細胞質に由来する抽出物との混合物を用いることが好ましい。

前記乳酸醗酵によって得られる生成抽出物中には、菌体から排出された代謝生成物(乳酸)に加えて、菌体細胞の構成質自体に由来する各種アミノ酸、タン白

質、核酸、脂質、糖タン白質、多糖類等が含まれており、こゝではそれらを合せて乳酸醗酵による生成抽出物という。

本発明に用いる乳酸菌はそれが複数の異なった種類の乳酸菌を同時に培養することによって相互の競合的な生育の段階で選択的に得られる菌種であることに特色を有する。

本発明において用いられる乳酸菌としては種々のものが挙げられ、その培養方法も多岐にわたる。たとえば I (*B. bulgaricus* A, *B. acidophilus* 1, *M. lactisacidi*)、II (*B. bulgaricus* B, *B. acidophilus*; *M. lactisacidi*)、III (*Kornchenbacillus* A, *B. acidophilus*, *M. lactisacidi*) および IV (*Kornchenbacillus* B, *B. acidophilus* W, *M. lactisacidi*) のように各群 (I) ~ (IV) 毎に夫々少なくとも一種の乳酸桿菌および乳酸球菌を含み、かつ菌株が各群相互間で異なる複数の乳酸菌を各群毎に所定条件で一次培養し、得られた各群の培養物を合わせてさらに同時に二次培養することによって好ましい結果が得られる。この場合、一次培養の際の代謝生成物はこれを濾過等によって除去し菌体のみをさらに二次培養することが好ましい。

前記二次培養によって得られた乳酸菌に加熱殺菌その他の処理を施し、培養中に菌体外に排出された代謝生成物をたとえば真空下でメンブレンフィルタで濾過して分別すると、濾液として透明な酸性の液体 (pH 3 ~ 4) (乳酸) が得られる。この濾液に対してフィルタ上の濾滓としての菌体を粉碎・抽出して得られる菌体細胞に由来する前記構成物質の成分を加えることによって乳酸醗酵による生成抽出物が得られる。

実施例

以下本発明を実施例によって説明する。

実験例 1

脱脂粉乳 10 kg およびブドウ糖 3 kg に精製水 87 kg を加え、100°C で 60 分加熱殺菌後 37°C まで冷却して培地を調製した。次いで別途用意した

乳酸菌 (*Streptococcus thermophilus*) を接種して 37 ° C で 48 時間培養した。培養液を 60 ° C に加熱して殺菌後セライトで濾過し、さらにメンブランフィルタを用いて除菌濾過して pH 約 3 ~ 4 の透明な濾液としての醗酵乳酸液を得た。さらにフィルタ上の濾滓としての乳酸菌体を凍結磨砕し、菌体の細胞質等に由来する抽出物を得てこれを前記乳酸液と混合して乳酸醗酵による生成抽出物 A を得た。

実験例 2

I (*B. bulgaricus* A, *B. acidophilus*, *M. lactisacidi*)、II (*B. bulgaricus* B, *B. acidophilus*, *M. lactisacidi*)、III (*Kornchenbacillus* A, *B. acidophilus*, *M. lactisacidi*) および IV (*Kornchenbacillus* B, *B. acidophilus*, *M. lactisacidi*) の各群に分けられ、菌株が各群間で異なる乳酸菌群 (I) ~ (IV) に対して下記組成からなる乳酸菌の培養培地を用いて平均温度約 37 ° C の条件で夫々 120 時間時間培養した。

トリプチケースペプトン	10.000 g
酵母エキス	5.000 g
リン酸カリウム	6.000 g
クエン酸アンモニウム	2.000 g
ブドウ糖	20.000 g
ソルビタンモノオリエイト	1.000 g
水和酢酸ナトリウム	25.000 g
硫酸マグネシウム	0.575 g
硫酸マンガン	0.120 g
硫酸第 1 鉄	0.034 g
カンテン	15.000 g

pH 5.5

得られた培養物を実施例 1 と同様に処理して乳酸醗酵による生成抽出物 B を得た。

実験例 3 (プロピオニバクテリウム・アクネスの副腎皮質ステロイド剤に対する感受性テスト)

継代培養した試験菌を増菌用培地に接種し、35℃、48時間嫌気下で培養した。次いで培養液を菌数が約 10^6 /ml となるように増菌用培地で希釈し、菌体1白金耳量をGAMブイヨン(日水製薬(株))に移植し、35℃で24時間嫌気下で培養して接種用菌液とした。

GAM寒天培地(日水製薬(株))を入れた各シャーレに対して、前記菌液を菌数が約 10^6 /ml となるように15ml ずつ分注して固定した。次いで基剤クリーム1gに対して副腎皮質ステロイド剤としてのプレドニゾロンを28mgの濃度で含む試験片を調製し、同クリームによってさらに1~28,000倍に夫々段階的に希釈した。得られた希釈試験片を塗布した直径10mmの感受性ディスク(ろ紙)を培地上に夫々載置した。所定時間後の培養終了時におけるハロー円(発育阻止円)を観察した。結果を下記表に示す。表から明らかなように、希釈倍数約280(1000ppm)からすでにハロー円(4mm)の形成が認められた。尚ハロー円の幅Wは、試験片を含めた阻止帯の幅T、試験片の幅をDとしたとき、 $W = T - D / 2$ で与えられる。

試験菌に対するハロー（発育阻止帯）の形成

試験菌	菌濃度 (/ml)	検体 希釈倍数	有効成分 濃度 (ppm)	結果
Propionibacterium acnes	4.8×10^8	1	28,000	+(18mm)
		7	4,000	+(14mm)
		28	1,000	+(11mm)
		280	100	+(4mm)
		2,800	10	—
		28,000	1	—

実験例 4

前記感受性テストの結果から明らかなように、プロピオニオバクテリアは100 ppm濃度の副腎皮質ステロイド剤に対してすでに有意な感受性を示し、1000 ppm以上の濃度では著しく増大している。ワキガ症の患者に対して濃度300 ppmの副腎皮質ステロイド剤と濃度3重量%の乳酸酸酵による抽出生成物Aの組合せからなる試験薬を塗布する治療実験を行った。

実験においては、350名の患者に対してまず基剤としての軟膏クリーム1g中に副腎皮質ステロイド剤としてのプレドニゾン0.3mg(300 ppm)および生成抽出物Aを30mg(3重量%)の量で含むワキガ治療剤を一日一回通常の方法でわき下に塗布した。多くの患者について改善が認められたが、症状によっては一旦軽減ないしは無臭化したワキガ臭が1週間程度の上に再発する例があり、プレドニゾンのこの塗布濃度はある程度有効ではあるが症例によって

は必ずしも十分ではなかった。

実験例 5

基剤 1 g 中のプレドニゾロンの濃度を 28 mg (28000 ppm) とし抽出生成物 B を 30 mg 混合したクリームを用いて 150 名のワキガ症患者に同様な塗布治療を行った。これらのほとんどの患者について長期間にわたって再発をみていない。またプレドニゾロンによるものとみられる副作用は全く生じなかった。

尚この試験において、10名の患者はアトピー症等に対する治療として通常の副腎皮質ステロイドを反復投与した結果、すでにワキガ治療時に腋か部の皮膚に副作用としての湿疹、皮疹、びらん等を生じていた。

これらの患者に対して、前記実験中に症状に応じてクリームを 1 日 2～4 回塗布した結果、8 人についていずれも前記副作用による皮膚疾患が著しく軽減し 2 人については完治して現在ワキガ症も皮膚疾患も再発していない。尚 10 人中別の 2 名については効果が認められないので塗布を中止した。

産業上の利用可能性

本発明によれば、従来根治が困難とされていたワキガ症に対して短時日の投薬で著しい治療効果がみとめられる。また使用した副腎皮質ステロイド剤による副作用もほとんど認められない。したがって本発明はワキガ治療薬としての有効な用途を有する。

請求の範囲

1. 基剤 1 g に対して有効量の副腎皮質ステロイドと 1 ～ 10 重量 % の範囲の乳酸醗酵による生成抽出物とを含むことを特徴とするワキガ治療薬。
2. 副腎皮質ステロイドを 0.3 ～ 30 mg の範囲で含む請求項 1 記載のワキガ治療薬。
3. 前記乳酸醗酵による生成抽出物が乳酸菌の培養中に菌体から生成される代謝生成物と培養物の加熱濾過によって得られる菌体を粉碎、抽出して得られる細胞質由来の成分との混合物である請求項 1 記載のワキガ治療薬。
4. 前記乳酸菌は菌株が各群間で異なる複数群の乳酸菌を各群毎に夫々一次培養し、培養された各群の乳酸菌を合せてさらに同時に二次培養して得られた前記請求項 3 記載のワキガ治療薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03606

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/565, 31/57, 31/575, 35/74

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K31/565, 31/57, 31/575, 35/74

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 3-66608, A (Keiko Hara), March 22, 1991 (22. 03. 91), Claim, etc. (Family: none)	1 - 4
Y	JP, 63-179829, A (K.K. Advance), July 23, 1988 (23. 07. 88), Claim, etc. (Family: none)	1 - 4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 12, 1997 (12. 02. 97)

Date of mailing of the international search report

February 25, 1997 (25. 02. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 96/03606

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A 61 K 31/565, 31/57, 31/575, 35/74

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A 61 K 31/565, 31/57, 31/575, 35/74

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用する電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 3-66608, A (原 啓子) 22. 3月. 1991 (22. 03. 91) 特許請求の範囲等 (ファミリーなし)	1-4
Y	J P, 63-179829, A (株式会社アドバンス) 23. 7月. 1988 (23. 07. 88), 特許請求の範囲等 (ファミリーなし)	1-4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 02. 97

国際調査報告の発送日

25.02.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岡部 義恵

4C

9283

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)